国际垂体学会《库欣病的诊断和管理共识（更新版）》解读（II）—— 药物篇

唐宇[1]，谭惠文[1, 2*]，李建薇[1,2]，余叶蓉[1,2]，

1.610041 四川省成都市，四川大学华西医院内分泌代谢科

2.610041 四川省成都市，四川大学华西医院垂体瘤及相关疾病诊疗中心

* 通信作者：谭惠文，副教授/副主任医师，硕士研究生导师；E-mail：huiwent2016@scu.edu.cn

【摘要】 库欣病是内源性库欣综合征的最常见病因，是垂体促肾上腺皮质激素腺瘤导致的高皮质醇血症的临床综合征。由于高皮质醇血症的持续存在，库欣病患者可以出现满月脸、水牛背、向心性肥胖、代谢障碍等临床表现。对于库欣病，准确地诊断、恰当地治疗以及后续随访都极为重要。国际垂体协会根据新近研究证据，于 2021 年 12 月发布了《库欣病的诊断和管理共识（更新版）》，对于库欣病的筛查和诊断流程、术后监测、药物和放射治疗、并发症管理均有更新。本文重点对指南的库欣病药物治疗部分进行解读。希望能够有助于全科及专科医师对库欣病的规范诊治。

【关键词】 库欣病；垂体协会；指南更新；药物治疗

Interpretation of the Pituitary Society Consensus on Diagnosis and Management of Cushing's Disease

Yu Tang[1], Huiwen Tan[1, 2*], Jianwei Li [1, 2], Yerong Yu[1, 2]

Department of Endocrinology and Metabolism, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China

1. Department of Endocrinology and Metabolism, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China
2. Institute of pituitary adenomas and related diseases center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041,China

** Corresponding author: Huiwen Tan, M.D.   Email: huiwent2016@scu.edu.cn*

【Abstract】 Cushing's disease, the most common cause of endogenous Cushing's syndrome, is hypercortisolemia caused by adrenocorticotropic hormone-secreting pituitary adenoma. Due to the persistence of hypercortisolemia, clinical syndromes such as full moon face, buffalo back, central obesity and metabolic disorders may occur. For Cushing's disease, accurate diagnosis, appropriate treatment and follow-up are very important. Based on recent research evidence, the International Pituitary Association published the *Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update* in December 2021, which updated screening and diagnosis procedures, postoperative monitoring, medication and radiotherapy, and complication management for Cushing's disease. This article interprets the pharmaceutical section of the

guidelines. It could be helpful for general practitioners and specialists to standardize the diagnosis and treatment of Cushing's disease.

【Key words】Cushing’s disease; Pituitary Society; Guidelines; Pituitary adenoma; Treatment

库欣病（Cushing’s disease, CD）是由垂体腺瘤过度分泌促肾上腺皮质激素（adrenocorticotropic hormone，ACTH）导致以高皮质醇血症为特征的临床综合征，是内源性库欣综合征（Cushing’s syndrome, CS）的最常见类型。国际垂体学会于 2021 年 12 月发表了《库欣病的诊断和管理共识（更新版）》（下文简称 2021 版库欣病指南）[1]。该指南在国际内分泌协会 2008 年和 2015 年发表的库欣综合征临床诊疗指南基础上对库欣病的治疗进行了更新[2-4]。2021 版库欣病指南回顾了最近的临床实践证据和建议，并对证据质量以及共识建议的强度进行分级。指南推荐，对于那些持续不缓解或复发的库欣病、不适合或拒绝手术或者接受放射治疗后需要控制高皮质醇血症患者可以采用药物治疗，药物治疗需要根据库欣病患者临床症状和高皮质醇血症的严重程度进行个体化治疗[5, 6]。药物的选择包括三类[7]：第一，直接抑制肾上腺皮质类固醇合成的药物（如酮康唑、奥西卓司他、甲吡酮、米托坦、依托咪酯等）；第二，作用于垂体生长抑素受体抑制 ACTH 合成的药物（如帕瑞肽）和多巴胺受体的药物（如卡麦角林）；第三，阻断糖皮质激素受体的药物（如米非司酮）。此外，2021 版库欣病指南将证据质量分为高、中、低、极低 4 个级别，据此将推荐分为强烈推荐、酌情推荐、不推荐。

1. 抑制肾上腺皮质类固醇合成的药物

肾上腺皮质类固醇合成的抑制剂，主要通过阻断一种或多种与皮质类固醇合成的相关酶，减少其产生和分泌[8]。这一类药物可抑制皮质醇分泌，但并不直接作用于分泌 ACTH 的垂体腺瘤本身，也不能恢复下丘脑-垂体-肾上腺（hypothalamic pituitary adrenal, HPA）轴的昼夜节律。该类药物包括已经上市多年的酮康唑、甲吡酮、米托坦和依托咪酯等。此外，美国食品和药物管理局（Food and Drug Administration, FDA）于 2020 年 3 月批准，欧洲药物管理局（European Medicines Agency, EMA）于 2020 年 1 月批准的 11-β 羟化酶抑制剂-奥西卓司他（Osilodrostat）也属于肾上腺皮质类固醇合成的抑制剂。

在使用肾上腺皮质类固醇合成抑制剂治疗库欣病的过程中，有两种方案可以考虑：一是通过滴定药物的治疗剂量以达到皮质醇正常化，但过度治疗则存在肾上腺皮质功能不全的风险。二是采用高剂量肾上腺皮质类固醇合成抑制剂与外源性糖皮质激素替代治疗以避免肾上腺皮质功能不全（即阻断替代方案），但后者也存在糖皮质激素过度使用的风险。2015 年国际内分泌协会与欧洲内分泌协会制定的关于库欣综合征治疗的指南（以下简称 2015 年版库欣综合征治疗指南）建议，如若有证据倾向于明显的周期性高皮质醇血症，推荐选用阻断替代方案。

2021 版库欣病指南建议对于严重的库欣病患者，使皮质醇快速达到正常化是非常紧急和必要的，通常首先选用肾上腺皮质类固醇合成抑制剂治疗（高质量，强烈推荐）。酮康唑的剂量滴定较容易进行，但需要在使用过程中需要密切监测肝功，其肝毒性可能导致剂量使用不足（中等质量，强烈推荐）；此外，需注意男性库欣病患者可能发生垂体-性腺轴功能减退。甲吡酮和奥西卓司他起效最快，两者均可口服，都不受限于男性性腺功能减退，且奥西卓司他给药方案更加方便。以下将对各类药物进行介绍和讲解。使用剂量和特点详见表 1。

1.1 酮康唑

酮康唑是一种抗真菌药物，由于可阻断多种类固醇生物合成途径中的包括侧链裂解酶、17α 羟化酶、17, 20 裂解酶、11β 羟化酶、18 羟化酶等多种酶，从而抑制包括孕烯醇酮、17α 羟孕烯醇酮、17α 羟孕酮、脱氢表雄酮、雄烯二酮、皮质酮、皮质醇以及醛固酮多种肾上腺皮质类固醇激素的合成[9]。2014 年 11 月在欧洲被批准用于库欣综合征的治疗。既往研究提示，若酮康唑剂量达到平均每天 600mg，可使 50%以上的库欣病患者的尿游离皮质醇（urinary free cortisol, UFC）恢复正常，可降低体重和血压、改善糖代谢和肌肉无力等临床特征[6, 10]，但其中 15%-25%患者会逐渐出现失效，即所谓逃逸现象。这种药物逃逸现象的出现原因尚不明确，但有研究提示，在既往行手术或放疗的患者中，并未发生逃逸现象，仅有将酮康唑作为首次治疗方案的患者中出现了逃逸现象[11]。

此外，酮康唑的胃肠道副作用和肾上腺皮质功能不全可见于 5-20% 的库欣病患者。在使用酮康唑过程中，需要严密监测肝功能。研究显示，肝功受损常出现在使用酮康唑治疗的剂量滴定阶段，常为轻中度肝酶升高，特别是在库欣综合征的初治阶段，尤其需要加强对肝功能的监测[12]。但同时也有报道提示在合并肝

功能不全的异位重症库欣综合征患者的治疗中，使用高剂量酮康唑联合甲吡酮、米托坦等并未导致肝功能的下降反而有所好转[13]。酮康唑作为 CYP3A4 的底物和抑制剂，可能与多种药物有潜在的相互作用，需仔细核查患者的正在使用的药物的全部清单[6]。

据美国 FDA 不良事件报告系统所提出的意见提示：酮康唑对于肝功的影响并非剂量依赖性，对于没有明显肝脏疾病危险因素的人而言，短时间的高剂量和长期的低剂量酮康唑都有导致严重肝损伤的可能，有的可能在停药后恢复，但有的并不会好转。它可能导致严重的肝损伤和肾上腺问题，并警告它可能产生有害的药物相互作用。由于在没有明显危险因素的患者中有严重的肝毒性报告，美国 FDA 在酮康唑说明书中对其不良反应加上了黑框警告，并建议接受酮康唑治疗的患者每周监测肝功能。由于酮康唑口服制剂存在严重肝毒性不良反应，使用风险大于效益，2015 年 6 月我国已停止酮康唑口服制剂的生产、销售和使用。在美国酮康唑治疗 CS 也属超说明书使用。

2021 版库欣病指南指出，酮康唑常因肝毒性而影响其足量使用，虽然轻度肝功受损时可以不用停用酮康唑，但是由于酮康唑作用于类固醇生物合成的早期合成酶，可避免雄激素和盐皮质激素前体的过度累积，同时由于减少性激素合成，男性可能会出现性腺机能减退和乳腺发育[14]。

1.2 甲吡酮 （美替拉酮）

甲吡酮通过抑制类固醇激素合成途径中的 11-β 羟化酶，使皮质酮、皮质醇以及醛固酮生成减少。一项多中心、回顾性研究，纳入 164 例使用甲吡酮单药治疗的库欣综合征患者（其中 115 例库欣病，37 例异位库欣综合征，43 例肾上腺相关 ACTH 依赖型库欣综合征）的研究显示：对于库欣病患者 UFC 控制的有效率达 43%，中位治疗时间为 8 个月，中位使用剂量 1375mg/天[15]。另一项纳入 4 项研究包含 66 名库欣病患者的荟萃分析提示甲吡酮对早晨皮质醇的控制率达 66% (95% CI: 46%-87%)[16]。一项纳入 50 名库欣综合征患者的前瞻性研究中，接受甲吡酮滴定治疗 12 周后，47%（23/49）患者的 UFC 降至正常水平，66%患者的高血压、糖代谢异常、精神障碍和肌肉无力等临床症状改善[17]。在甲吡酮治疗过程中，最多见的不良事件报告为多毛、头晕、关节痛、疲劳、低钾血症等, 腹痛、皮炎和肾上腺皮质功能不全等不良事件相对较少[6]。

2021 版库欣病指南和 2015 年版库欣综合征治疗指南均指出，在库欣病长期的治疗中，若阻断 11-β 羟化酶，一方面会导致雄性激素前体物质堆积，可能加重多毛和痤疮等高雄激素表现，另一方面盐皮质激素前体物质 11-脱氧皮质醇的储积，可能会加重低钾血症、水肿和高血压[1-3]。同时 2015 年版 CS 诊疗指南提出，还需注意使用在甲吡酮时，对于血或者尿游离皮质醇的监测上，检测皮质醇的方法都不能与 11-脱氧皮质醇发生交叉反应，以免由于表面皮质醇的增多而错误指导治疗剂量[3]。

1.3 奥西卓司他（Osilodrostat）

奥西卓司他是 11-β 羟化酶与醛固酮合成酶抑制剂，抑制皮质醇、皮质酮、醛固酮的生成，可有效降低皮质醇并且耐受性良好[18]。一项纳入 137 例库欣病患者的多中心、随机对照 III 期临床研究结果显示[19]，经过 12 周开放标签剂量滴定和和 12 周剂量优化后，72 例库欣病患者 UFC 达到正常水平，符合随机化条件，随机分配到奥西卓司他治疗组（36 例）和安慰剂对照组（35 例），经过治疗后，第 34 周，奥西卓司他治疗组中的 36 例患者中 31 例 UFC 保持正常水平，而安慰剂对照组的 35 例患者中仅 10 例 UFC 正常（OR 13.7, 95%CI(3.7，53.4); p<0.0001）。另一项 2016-2020 年包括中国、美国、巴西、加拿大、西班牙等多个国家和地区参与的多中心、随机对照 III 期临床研究结果显示[20]，73 例库欣病受试者纳入双盲的第一阶段以 2:1 比例随机分配到奥西卓司他治疗组（48 例）和安慰剂对照组（25 例），12 周后全部受试者进入开放标签奥西卓司他滴定治疗，随访至 48 周。在 12 周时奥西卓司他治疗组受试者 UFC 的正常化率达 77%，而安慰剂对照组 UFC 正常仅为 8%（OR 43.4, 95%CI (7.1, 343.2); P<0.0001），治疗到 36 周时，全部受试者 81%的 UFC 降至正常。

奥西卓司他对体重、血压、胆固醇和糖化血红蛋白等均有改善，患者生活质量和抑郁评分也有所提高。不良反应主要包括疲乏、头晕、关节痛、食欲下降等。治疗过程中 8-11%的患者出现恶心、贫血和头痛等不良反应，约一半（70/137）的患者报告了与皮质醇减少相关的不良事件，这 70 例患者中有 25 例需要糖皮质激素替代治疗。此外，42%（58/137）的患者因肾上腺皮质类固醇前体皮质酮水平升高，出现低钾血症、高血压等症状，且在女性患者中可能出现由于睾酮或雌激素水平升高而引起的多毛、痤疮等症状[18-20]。2020 年于美国获批用于库欣病

的治疗，相继于欧盟和日本获批用于库欣综合征的治疗。国内尚待批准注册进口。

奥西卓司他和甲吡酮能使大部分库欣病症状得到快速控制，且不需严密监测肝功能，不会导致男性患者性腺功能减退，但需要监测雄激素和盐皮质激素累积所致的副作用。如果需要快速使皮质醇水平达到正常化，2021 版库欣病指南建议使用肾上腺类固醇合成抑制剂，而口服制剂中，奥西卓司他和甲吡酮起效最快（高质量，强烈推荐）。在同时使用较大剂量药物治疗与糖皮质激素替代治疗时，需要警惕可能存在过度治疗与过度替代的潜在风险[21]。

1.4 米托坦

米托坦通过抑制多种类固醇合成酶包括侧链裂解酶、3β-羟基类固醇脱氢酶、11β-羟化酶、18-羟化酶抑制孕烯醇酮、孕酮、皮质酮、醛固酮、17-羟孕酮、皮质醇、雄烯二酮的生成。米托坦对肾上腺皮质有直接而持久的细胞毒作用[3]。由于起效慢，半衰期长，诱导 CYP3A4 介导的皮质醇快速失活，米托坦容易导致肾上腺皮质功能不全，需要增加皮质醇替代治疗[22]。目前米托坦很少用于治疗库欣病，大多数学者认为米托坦的使用应仅限于肾上腺癌。2021 版库欣病指南建议：在大多数中心，米托坦很少作为库欣病的单药治疗（低质量，酌情推荐）。

1.5 依托咪酯

依托咪酯最初是作为麻醉剂被开发应用于临床，由于可以迅速使皮质醇浓度正常化，因而用于重症监护环境中，对于不适合立即行手术的严重高皮质醇血症患者的治疗[23]，可以作为其他药物治疗和手术治疗中间的桥接[3]，使用过程中需要密切监测其麻醉镇静作用。从 1990 起有研究将依托咪酯应用于严重库欣综合征的患者中，提示小剂量（≤0.1mg/k/h）依托咪酯对于严重库欣综合征的高皮质醇血症是有效的[24]。静脉使用氢化可的松可避免依托咪酯引起的肾上腺皮质功能不全。丙二醇制剂的依托咪酯最好通过中心静脉给药，以避免丙二醇所致的血栓静脉炎、疼痛、溶血和肾小管损伤等副作用[25]。2021 版库欣病指南建议依托咪酯可用于严重病例的静脉给药（高质量，强烈推荐）。

2 作用于垂体生长抑素和多巴胺受体的药物

生长抑素受体配体帕瑞肽和多巴胺激动剂卡麦角林可以用于治疗库欣病患者[3, 5, 6]。

2.1 帕瑞肽

自 1978 年来逐步生产出多种生长抑素受体配体，作用于体内多个器官，调节包括垂体、胰腺、胃肠等激素分泌[26]。而帕瑞肽（Pasireotide/SOM-230）就属于新一代生长抑素受体多受体配体，对生长抑素受体（somatostatin receptor subtype，SSTR）5 和 1 有很强的亲和力，而在分泌 ACTH 的垂体腺瘤中 SSTR5 有高表达，故有研究将帕瑞肽应用于库欣病患者的治疗中[3]。

一项 2006 年开始的全球包括美国、法国、德国、中国、加拿大、意大利等多中心 III 期临床随机对照研究共纳入 162 例库欣病患者，随机分组至皮下注射帕瑞肽 600ug 每天 2 次（82 例）或 900ug 每天 2 次（80 例）治疗 6 月后，两组皮质醇控制率分别为 15%和 26%。大多患者的临床症状明显改善[27]。另一项 2011 年开始由全球 19 个国家包括 57 个地方的参与，纳入 150 例库欣病患者的 III 期临床随机对照研究中，分别使用 10mg 或 30mg 长效帕瑞肽每 4 周肌肉注射 1 次，当 UFC 在第 4 月时高于 1.5 倍正常上限，则可将 10mg 组加量至 30mg，将 30mg 组加量至 40mg，两组患者 UFC 在治疗第 7 月恢复正常的比率分别为 41.9%（31/74）和 40.8%（31/76），其中基线 UFC 低于正常值上限（upper limit of normal, ULN）1.5-2 倍的患者较高于正常上限 2-5 倍的反应最好，但是无论 UFC 是否完全控制，患者的身体质量指数（Body mass index, BMI）、体重、腰围和生活质量都得到明显改善[28]。此项长效肌注帕瑞肽的长期随访表明（39 例完成随访），库欣病的生化和临床缓解甚至可以保持长达 5 年。

同时此项长效帕瑞肽治疗研究还观察到一定程度缩小肿瘤体积[28]。研究表明，1/3-2/3 的垂体 ACTH 肿瘤存在泛素特异性蛋白酶-8（ubiquitin specific protease 8, USP8）突变[29, 30]，与野生型肿瘤（没有发生突变的正常状态）相比，这些发生 USP8 基因突变的肿瘤细胞有 SSTR5 高表达[31]。同时帕瑞肽对 SSTR5 具有高亲和力，2021 版库欣病指南推荐，USP8 突变可能是预测帕瑞肽治疗反应的潜在标志。另外，一项研究观察到长效帕瑞肽对双侧肾上腺切除术后的纳尔逊综合征（Nelson’s syndrome）的 ACTH 水平具有抑制作用[32]。

值得注意的是，国际内分泌协会和垂体协会的最新指南都提示使用帕瑞肽治疗存在高血糖风险，这可能与帕瑞肽抑制胰岛素和肠促胰素分泌相关[33]，因此 2021 版库欣病指南推荐使用胰高血糖素样肽（Glucagon-likepeptide-1, GLP-1）受体激动剂或二肽基肽酶-4（Dipeptidyl peptidase-4，DDP-4）抑制剂控制帕瑞肽治

疗所致的血糖升高[34]。由于疗效和安全性良好，美国 FDA 于 2012 年 12 月 14 日批准帕瑞肽用于治疗无法手术或术后未完全缓解的库欣病患者。

2.2 卡麦角林

卡麦角林是一种多巴胺受体激动剂，通过与 2 型多巴胺受体结合抑制 ACTH 分泌。关于卡麦角林在库欣病中的应用的现有证据主要来自回顾性研究，一项纳入 2003 至 2015 年的多中心回顾性研究提示，卡麦角林单药治疗 UFC 12 月正常率达 40%（21/53），剂量 0.5mg-6mg/周不等，其中有 5 例出现肾上腺皮质功能不全，而获得生化缓解的患者的高皮质醇血症临床症状例如体重、血糖控制、高血压等可改善，但在持续超过治疗超过 1 年的患者的随访中，因药物失效和耐受问题退出率达 28%（7/18）[35]。另一项使用卡麦角林治疗库欣病的观察性研究显示，卡麦角林治疗后 3 月短期治疗 UFC 水平正常化率达 75%（15/20），但后续长期治疗中，UFC 正常维持率为 40%（8/20），其中 5 人出现药物逃逸，2 人因不能耐受而终止治疗，同时也观察到卡麦角林可使 20%患者的肿瘤体积缩小[36]。尽管尚未批准用于库欣病治疗，已有研究将卡麦角林用于治疗有库欣病的女性妊娠患者，她们都是在经蝶手术后未能达到生化缓解，最终选择启动卡麦角林治疗（3.5-4.5mg/周），在治疗过程中发现妊娠，调整药物剂量并安全度过成功分娩[6, 37, 38]。

同时，2021 版库欣病指南提醒在使用卡麦角林时需要注意其诱发的冲动控制障碍的风险，可能表现为性欲亢进、病态赌博、过度饮酒、暴饮暴食和冲动消费等异常行为，这些行为可能发生在开始治疗的几个月内或以后，并在停止治疗后症状改善或消失[39]。因此，在使用卡麦角林之前需要评估患者有无冲动控制障碍的病史[3]。对于卡麦角林引起的心脏瓣膜病的风险问题，多项研究的结果的不一致，且卡麦角林所致的瓣膜异常是否具有临床意义仍然有争议[40-42]。

生长抑素受体配体帕瑞肽和多巴胺激动剂卡麦角林均有缩小库欣病患者垂体肿瘤体积的作用，2021 版库欣病指南建议对于轻中度库欣病合并垂体 ACTH 肿瘤残留的患者，可考虑使用帕瑞肽和卡麦角林（中等质量，强烈推荐），同时需要注意帕瑞肽所致的高血糖，使用卡麦角林前要关注无冲动控制障碍相关病史。

3 外周组织糖皮质激素受体阻断剂

米非司酮

米非司酮是一种合成类固醇，最初是用于药物流产，可以通过抑制 11-β 羟化酶抑制皮质醇的合成，可有效控制高皮质醇血症的临床表现。已有临床研究显示，米非司酮使库欣综合征患者的血糖和血压、胰岛素抵抗程度、体重、腰围和生活质量得到改善[33]。同时，由于米非司酮具有激活盐皮质激素受体、抗黄体酮活性、导致肾上腺皮质功能不全等所致副作用，可出现包括血压升高、低钾血症、不规则月经出血等不良反应[33]。由于米非司酮作用靶点是阻断糖皮质激素受体，在使用米非司酮治疗过程中，血皮质醇浓度仍然为高水平，无法同其他药物一样通过监测血皮质醇浓度来判断是否出现肾上腺皮质功能不全，而只能通过临床特征进行判断。

因此，2021 版库欣病指南强调在使用米非司酮治疗库欣病时需要严密监测肾上腺皮质功能不全的症状、体征，推荐具有丰富临床经验的医生才能使用[43]（高质量，强烈推荐）。此外，需要密切监测甲状腺功能，并根据需要调整甲状腺激素替代剂量[44]，由于米非司酮经过 CYP3A4 代谢，需要关注此肝酶途径可能引起的药物相互作用，并仔细审查库欣病患者使用米非司酮所有合并用药。美国 FDA 于 2012 年 2 月批准米非司酮用于控制继发于手术后失败的、不能手术的内源性库欣综合征的 2 型糖尿病或葡萄糖耐受不良的治疗。

表 1. 2021 年版库欣病指南中库欣病治疗药物汇总

Table1. Summary of medical therapies for Cushing disease in the *Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease*

种类	剂量	特点和副作用
肾上腺皮质类固醇合成抑制剂		
酮康唑	口服，每天 2-3 次，总剂量 400-1600mg/天	特点：快速达到皮质醇的正常化，更易达到滴定剂量，存在逃逸现象；女性更易出现睾酮减少，男性需要随访性腺功能减退症；避免质子泵抑制剂联用影响吸收；关注药物相互作用 副作用：肝酶升高、胃肠道功能紊乱、男性乳房发育、皮疹、肾上腺皮质功能不全
甲吡酮	口服，每天 3-4 次，总剂量 0.5-6g/天	特点：口服制剂中起效迅速，女性长期使用时需要监测高雄激素血症 副作用：增加雄激素和盐皮质激素前体（多毛

		症，高血压，低血钾），胃肠道功能紊乱，肾上腺皮质功能不全
奥西卓司他	口服，维持剂量为每天 2-3 次，总剂量 4-14mg/天；一些患者需要从每天 2mg 的小剂量开始使用；最多一天 2 次，总剂量不超过 30mg	特点：耐受性好，口服制剂中起效迅速，注意监测女性雄激素过多症 副作用：增加雄激素和盐皮质激素前体（多毛症、高血压、低血钾），胃肠道功能紊乱，无力，肾上腺皮质功能不全
米托坦	口服，每天 3 次，总剂量 0.5-4g/天，对于库欣病的患者，总剂量不超过 5g/天	特点：治疗窗窄，易致畸致流产，起效慢，较少用于库欣病的治疗 副作用：胃肠道功能紊乱、头晕、认知功能改变、肾上腺皮质功能不全；肝酶升高，如果升高＞5 倍正常上限，应停止治疗
依托咪酯	静脉使用，对于重症监护室内的患者，0.04-0.1mg/ kg/h;对于非重症监护室内的患者，0.025mg/kg /h	特点：静脉制剂，起效迅速，用于在 ICU 需要紧急控制高皮质醇血症且不能口服的危重患者中；需要使用高剂量氢化可的松以避免肾上腺皮质功能不全 副作用：镇静或麻醉；高剂量麻醉时，可能出现肾上腺皮质功能不全、肌阵挛、恶心、呕吐及张力异常反应
左旋酮康唑	口服，每天 2 次，总剂量 300-1200mg/天	特点：实验动物模型中，较酮康唑的肝毒性更小；避免质子泵抑制剂联用影响吸收；关注药物相互作用 副作用：胃肠功能紊乱，头痛，水肿，肝酶升高，肾上腺皮质功能不全
生长抑素受体配体		
帕瑞肽	皮下使用，每天 2 次，总剂量 0.6-1.8mg/ml/天	特点：已获美国 FDA 批准用于不适合垂体手术或尚未治愈的库欣病；可减少肿瘤体积 副作用：高血糖、2 型糖尿病、腹泻、恶心、腹痛、胆石症、疲劳

帕瑞肽长效制剂	肌肉注射，每月 10-30mg	特点：已获美国 FDA 批准用于不适合垂体手术或尚未治愈的库欣病，减少肿瘤体积 副作用：高血糖、2 型糖尿病、腹泻、恶心、腹痛、胆石症、疲劳
多巴胺受体激动剂		
卡麦角林	口服，每周 0.5-7mg	特点：虽未批准，已临床用于妊娠患者中，减少肿瘤体积 副作用：头痛、鼻塞、低血压、抑郁、头晕，可能诱发冲动控制障碍
糖皮质激素受体阻断剂		
米非司酮	口服，每天 1 次，总剂量 300-1200mg/天	特点：无评价疗效的皮质醇标志物，关注药物相互作用和肾上腺皮质功能不全症状和体征 副作用：头痛、低血钾、关节痛、外周水肿、高血压、阴道出血、胃肠功能紊乱、肾上腺皮质功能不全

联合用药

目前对于药物联合使用治疗库欣病的证据较少。有研究 11 例伴有严重并发症的 CD 患者，使用酮康唑、甲吡酮以及米托坦三药联合治疗，以控制高皮质醇状态，其中的 4 例库欣病患者均在联合治疗后 5-22 月得到临床改善，获得手术时机，其中 3 例术后立即达到生化缓解，而 1 例需要继续使用米托坦治疗[45]。有研究纳入 14 例库欣病患者分为两组，开始分别使用卡麦角林和酮康唑治疗，经过 6 个月监测患者夜间唾液皮质醇（late night salivary cortisol，LNSC）和 UFC，若两者均恢复正常，继续单药治疗，否则加用另外一种药物。其中 79%（11/14）的患者 UFC 达到正常，但患者的 LNSC 并未完全恢复正常，这提示治疗后仍可能存在亚临床的高皮质血症[46]。还有研究纳入 17 例库欣病患者，采用帕瑞肽、卡麦角林及酮康唑三药序贯治疗，UFC 水平正常化率可达 90%[47]。但这些研究的样本量都较小，有待进一步更多大样本研究提供高质量证据。2021 版库欣病指南建议目前罕有临床证据支持联合治疗的方案（高质量，强烈推荐），若需使用，需要严密监测药物毒性及药物之间的相互作用。

2021 版库欣病指南建议需要加强对于肾上腺皮质类固醇合成抑制剂或糖皮

质激素受体阻断剂的库欣病患者随访，观察临床效果和不良反应。此外，部分库欣病患者使用药物治疗后可能出现垂体 ACTH 腺瘤生长，尚不清楚是由于皮质醇反馈抑制的消失所致，还是肿瘤本身的进展所致，因此，需要对接受长期药物治疗的患者进行定期垂体磁共振成像（Magnetic Resonance Imaging, MRI）等影像学检查，通常需要在药物开始治疗后 6 至 12 月进行，据临床情况决定后续随访间隔，如果发现肿瘤呈进行性生长，应暂停目前治疗并重新评估治疗方案（中等质量，强烈推荐）。除使用米非司酮外，对所有患者均需要定期监测药物疗效，推荐采用 UFU 和 LNSC 监测治疗效果[48, 49]。若需监测肾上腺皮质功能不全的风险，考虑监测血皮质醇浓度，早晨血清皮质醇浓度是首选指标（高质量，强烈推荐）。若使用药物最大耐受剂量 2 至 3 月后皮质醇水平仍持续升高，应当考虑调整治疗方案（中等质量，强烈推荐）。

总结

综上，2021 版库欣病指南提出库欣病治疗的药物包括主要包括 4 类：作用于肾上腺皮质醇合成过程的皮质类固醇合成抑制剂（主要包括酮康唑、甲吡酮、米托坦、奥西卓司他等）；作用于抑制垂体 ACTH 分泌的生长抑素受体配体(帕瑞肽)和多巴胺受体激动剂（如卡麦角林）；拮抗糖皮质激素外周受体的米非司酮等（表 1）。2021 版库欣病指南建议对药物的选择，可根据药物起效速度、患者对不良反应的耐受性、药物对患者的临床症状和生化的改善程度以及药物的易用性和可及性等综合考虑（中等质量，强烈推荐）。

鉴于国内药物可及性相对有限，药物治疗仅酌情用于术前存在危及生命的严重并发症的库欣病患者、术后未缓解或复发患者、放射外科治疗后过渡阶段的控制皮质醇水平，以改善临床症状获得最终临床缓解。目前仍需强调个库欣病药物治疗体化的重要性。未来我们也期待国内卓越垂体瘤诊疗中心开展更多创新性基础和临床药物研究来解决临床问题，更好地引领和规范包括库欣病在内的垂体疾病的诊疗。

作者贡献:唐宇、谭惠文负责文章的构思与设计;；唐宇进行文献整理、论文撰写和修改；李建薇进行文章的修订和表格的审查、审核，谭惠文、余叶蓉负责文章的质量控制及审校、监督管理。

本文无利益冲突

参考文献

[1] Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update [J]. The lancet Diabetes & endocrinology, 2021, 9(12): 847-875.DOI:10.1016/s2213-8587(21)00235-7.

[2] Nieman L K, Biller B M, Findling J W, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline [J]. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2008, 93(5): 1526-1540.DOI:10.1210/jc.2008-0125.

[3] Nieman L K, Biller B M, Findling J W, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline [J]. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2015, 100(8): 2807-2831.DOI:10.1210/jc.2015-1818.

[4] Biller B M, Grossman A B, Stewart P M, et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement [J]. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2008, 93(7): 2454-2462.DOI:10.1210/jc.2007-2734.

[5] Capatina C, Hinojosa-Amaya J M, Poiana C, et al. Management of patients with persistent or recurrent Cushing's disease after initial pituitary surgery [J]. Expert Rev Endocrinol Metab, 2020, 15(5): 321-339.DOI:10.1080/17446651.2020.1802243.

[6] Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, et al. The Treatment of Cushing's Disease [J]. Endocrine reviews, 2015, 36(4): 385-486.DOI:10.1210/er.2013-1048.

[7] Cuevas-Ramos D, Fleseriu M. Treatment of Cushing's disease: a mechanistic update [J]. J Endocrinol, 2014, 223(2): R19-39.DOI:10.1530/joe-14-0300.

[8] Pivonello R, Ferrigno R, De Martino M C, et al. Medical Treatment of Cushing's Disease: An Overview of the Current and Recent Clinical Trials [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 648.DOI:10.3389/fendo.2020.00648.

[9] Varlamov E V, Han A J, Fleseriu M. Updates in adrenal steroidogenesis inhibitors for Cushing's syndrome - A practical guide [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2021, 35(1): 101490.DOI:10.1016/j.beem.2021.101490.

[10] Castinetti F, Guignat L, Giraud P, et al. Ketoconazole in Cushing's disease: is it worth a try? [J]. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2014, 99(5): 1623-1630.DOI:10.1210/jc.2013-3628.

[11] Sonino N, Boscaro M, Paoletta A, et al. Ketoconazole treatment in Cushing's syndrome: experience in 34 patients [J]. Clinical endocrinology, 1991, 35(4): 347-352.DOI:10.1111/j.1365-2265.1991.tb03547.x.

[12] Young J, Bertherat J, Vantyghem M C, et al. Hepatic safety of ketoconazole in Cushing's syndrome: results of a Compassionate Use Programme in France [J]. European journal of endocrinology, 2018, 178(5): 447-458.DOI:10.1530/eje-17-0886.

[13] Ollivier M, Haissaguerre M, Ferriere A, et al. Should we avoid using ketoconazole in patients with severe Cushing' s syndrome and increased levels of liver enzymes? %J European Journal of Endocrinology [J]. 2018, 179(5): L1-L2.DOI:10.1530/eje-18-0694.

[14] Feelders R A, Hofland L J, de Herder W W. Medical treatment of Cushing's syndrome: adrenal-blocking drugs and ketaconazole [J]. Neuroendocrinology, 2010, 92 Suppl 1: 111-115.DOI:10.1159/000314292.

[15] Daniel E, Aylwin S, Mustafa O, et al. Effectiveness of Metyrapone in Treating Cushing's Syndrome: A Retrospective Multicenter Study in 195 Patients [J]. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2015, 100(11): 4146-4154.DOI:10.1210/jc.2015-2616.

[16] Simões Corrêa Galendi J, Correa Neto A N S, Demetres M, et al. Effectiveness of Medical Treatment of Cushing's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Frontiers in endocrinology, 2021, 12: 732240.DOI:10.3389/fendo.2021.732240.

[17] Nieman L K, Boscaro M, Scaroni C M, et al. Metyrapone Treatment in Endogenous Cushing' s Syndrome: Results at Week 12 From PROMPT, a Prospective International Multicenter, Open-Label, Phase III/IV Study [J]. J Endocr Soc, 2021, 5(Suppl 1): A515.DOI:10.1210/jendso/bvab048.1053.

[18] Bertagna X, Pivonello R, Fleseriu M, et al. LCI699, a potent 11β-hydroxylase inhibitor, normalizes urinary cortisol in patients with Cushing's disease: results from a multicenter, proof-of-concept study [J]. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2014, 99(4): 1375-1383.DOI:10.1210/jc.2013-2117.

[19] Pivonello R, Fleseriu M, Newell-Price J, et al. Efficacy and safety of osilodrostat in patients with Cushing's disease (LINC 3): a multicentre phase III study with a double-blind, randomised withdrawal phase [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2020, 8(9): 748-761.DOI:10.1016/s2213-8587(20)30240-0.

[20] Gadelha M, Bex M, Feelders R A, et al. Osilodrostat Is an Effective and Well-Tolerated Treatment for Cushing' s Disease (CD): Results From a Phase III Study With an Upfront, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase (LINC 4) [J]. Journal of the Endocrine Society, 2021, 5(Supplement_1): A516-A517.DOI:10.1210/jendso/bvab048.1055 %J Journal of the Endocrine Society.

[21] Tritos N A, Biller B M K. Advances in the Medical Treatment of Cushing Disease [J]. Endocrinology and metabolism clinics of North America, 2020, 49(3): 401-412.DOI:10.1016/j.ecl.2020.05.003.

[22] Hinojosa-Amaya J M, Cuevas-Ramos D, Fleseriu M. Medical Management of Cushing's Syndrome: Current and Emerging Treatments [J]. Drugs, 2019, 79(9): 935-956.DOI:10.1007/s40265-019-01128-7.

[23] Carroll T B, Peppard W J, Herrmann D J, et al. Continuous Etomidate Infusion for the Management of Severe Cushing Syndrome: Validation of a Standard Protocol [J]. J Endocr Soc, 2019, 3(1): 1-12.DOI:10.1210/js.2018-00269.

[24] Schulte H M, Benker G, Reinwein D, et al. Infusion of low dose etomidate: correction of hypercortisolemia in patients with Cushing's syndrome and dose-response relationship in normal subjects [J]. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 1990, 70(5): 1426-1430.DOI:10.1210/jcem-70-5-1426.

[25] Preda V A, Sen J, Karavitaki N, et al. Etomidate in the management of hypercortisolaemia in Cushing's syndrome: a review [J]. European journal of endocrinology, 2012, 167(2): 137-143.DOI:10.1530/eje-12-0274.

[26] Lamberts S W J, Hofland L J. ANNIVERSARY REVIEW: Octreotide, 40 years later [J]. European journal of endocrinology, 2019, 181(5): R173-r183.DOI:10.1530/eje-19-0074.

[27] Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease [J]. The New England journal of medicine, 2012, 366(10): 914-924.DOI:10.1056/NEJMoa1105743.

[28] Lacroix A, Gu F, Gallardo W, et al. Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12 month clinical trial [J]. The lancet Diabetes & endocrinology, 2018, 6(1): 17-26.DOI:10.1016/s2213-8587(17)30326-1.

[29] Ma Z Y, Song Z J, Chen J H, et al. Recurrent gain-of-function USP8 mutations in Cushing's disease [J]. Cell research, 2015, 25(3): 306-317.DOI:10.1038/cr.2015.20.
[30] Reincke M, Sbiera S, Hayakawa A, et al. Mutations in the deubiquitinase gene USP8 cause Cushing's disease [J]. Nature genetics, 2015, 47(1): 31-38.DOI:10.1038/ng.3166.
[31] Castellnou S, Vasiljevic A, Lapras V, et al. SST5 expression and USP8 mutation in functioning and silent corticotroph pituitary tumors [J]. Endocr Connect, 2020, 9(3): 243-253.DOI:10.1530/ec-20-0035.
[32] Daniel E, Debono M, Caunt S, et al. A prospective longitudinal study of Pasireotide in Nelson's syndrome [J]. Pituitary, 2018, 21(3): 247-255.DOI:10.1007/s11102-017-0853-3.
[33] Fleseriu M, Biller B M, Findling J W, et al. Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's syndrome [J]. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2012, 97(6): 2039-2049.DOI:10.1210/jc.2011-3350.
[34] Colao A, De Block C, Gaztambide M S, et al. Managing hyperglycemia in patients with Cushing's disease treated with pasireotide: medical expert recommendations [J]. Pituitary, 2014, 17(2): 180-186.DOI:10.1007/s11102-013-0483-3.
[35] Ferriere A, Cortet C, Chanson P, et al. Cabergoline for Cushing's disease: a large retrospective multicenter study [J]. European journal of endocrinology, 2017, 176(3): 305-314.DOI:10.1530/eje-16-0662.
[36] Pivonello R, De Martino M C, Cappabianca P, et al. The medical treatment of Cushing's disease: effectiveness of chronic treatment with the dopamine agonist cabergoline in patients unsuccessfully treated by surgery [J]. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2009, 94(1): 223-230.DOI:10.1210/jc.2008-1533.
[37] Woo I, Ehsanipoor R M. Cabergoline therapy for Cushing disease throughout pregnancy [J]. Obstetrics and gynecology, 2013, 122(2 Pt 2): 485-487.DOI:10.1097/AOG.0b013e31829e398a.
[38] Nakhleh A, Saiegh L, Reut M, et al. Cabergoline treatment for recurrent Cushing's disease during pregnancy [J]. Hormones (Athens, Greece), 2016, 15(3): 453-458.DOI:10.14310/horm.2002.1685.
[39] Hinojosa-Amaya J M, Johnson N, González-Torres C, et al. Depression and Impulsivity Self-Assessment Tools to Identify Dopamine Agonist Side Effects in Patients With Pituitary Adenomas [J]. Frontiers in endocrinology, 2020, 11: 579606.DOI:10.3389/fendo.2020.579606.
[40] Colao A, Galderisi M, Di Sarno A, et al. Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline [J]. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2008, 93(10): 3777-3784.DOI:10.1210/jc.2007-1403.
[41] Drake W M, Stiles C E, Bevan J S, et al. A Follow-Up Study of the Prevalence of Valvular Heart Abnormalities in Hyperprolactinemic Patients Treated With Cabergoline [J]. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2016, 101(11): 4189-4194.DOI:10.1210/jc.2016-2224.
[42] Stiles C E, Tetteh-Wayoe E T, Bestwick J, et al. A meta-analysis of the prevalence of cardiac valvulopathy in hyperprolactinemic patients treated with Cabergoline [J]. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2018.DOI:10.1210/jc.2018-01071.
[43] Fleseriu M, Molitch M E, Gross C, et al. A new therapeutic approach in the medical

treatment of Cushing's syndrome: glucocorticoid receptor blockade with mifepristone [J]. Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists, 2013, 19(2): 313-326.DOI:10.4158/ep12149.Ra.

[44] Guarda F J, Findling J, Yuen K C J, et al. Mifepristone Increases Thyroid Hormone Requirements in Patients With Central Hypothyroidism: A Multicenter Study [J]. J Endocr Soc, 2019, 3(9): 1707-1714.DOI:10.1210/js.2019-00188.

[45] Kamenický P, Droumaguet C, Salenave S, et al. Mitotane, Metyrapone, and Ketoconazole Combination Therapy as an Alternative to Rescue Adrenalectomy for Severe ACTH-Dependent Cushing's Syndrome [J]. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011, 96(9): 2796-2804.DOI:10.1210/jc.2011-0536 %J The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.

[46] Barbot M, Albiger N, Ceccato F, et al. Combination therapy for Cushing' s disease: effectiveness of two schedules of treatment. Should we start with cabergoline or ketoconazole? [J]. Pituitary, 2014, 17(2): 109-117.DOI:10.1007/s11102-013-0475-3.

[47] Feelders R A, de Bruin C, Pereira A M, et al. Pasireotide Alone or with Cabergoline and Ketoconazole in Cushing's Disease [J]. 2010, 362(19): 1846-1848.DOI:10.1056/NEJMc1000094.

[48] Hinojosa-Amaya J M, Varlamov E V, McCartney S, et al. Hypercortisolemia Recurrence in Cushing's Disease; a Diagnostic Challenge [J]. Frontiers in endocrinology, 2019, 10: 740.DOI:10.3389/fendo.2019.00740.

[49] Newell-Price J, Pivonello R, Tabarin A, et al. Use of late-night salivary cortisol to monitor response to medical treatment in Cushing's disease [J]. European journal of endocrinology, 2020, 182(2): 207-217.DOI:10.1530/eje-19-0695.